

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0821U101115

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-06-2021

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кутя Інна Миколаївна

2. Kutia Inna Mykolaivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 14.01.11

Назва наукової спеціальності: Кардіологія

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 17-05-2021

Спеціальність за освітою: Лікувальна справа

Місце роботи здобувача: Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої
Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04528465

Місцезнаходження: пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61039, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 64.000.002

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04528465

Місцезнаходження: пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61039, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Державна установа "Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України"

Код за ЄДРПОУ: 04528465

Місцезнаходження: пр. Любові Малої, 2-а, м. Харків, Харківський р-н., Харківська обл., 61039, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія медичних наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.29.30

Тема дисертації:

1. Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST
2. Pathogenetic and prognostic value of vascular endothelial growth factor-A in acute myocardial infarction with the ST segment elevation

Реферат:

1. Обстежено 135 пацієнти з ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМеST), 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок, середній вік (59,21,±8,92) років. Група контролю 30 практично здорових осіб. Рівень ВЕФР-А в основній групі – 247,94 [107,22-486,50] пг/мл, в контрольній – 80,76 [56,20-149,51] пг/мл, (p=0,011). Виділені групи хворих: GG-генотип (n=70) та GC+CC-генотип (n=65). Рівень ВЕФР-А достовірно вищий у носіїв генотипу GG-314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з GC+CC 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, (p=0,045). Низький рівень ВЕФР-А при генотипі GC+CC супроводжувався достовірно вищою частотою виникнення комбінованої кінцевої точки (p=0,020). В групі GC+CC збільшення показників КДО ЛШ (P=0,044), КСО ЛШ (P=0,039) в порівнянні з носіями GG алелей. Проведено логістичний аналіз, котрий показав, що рівень ВЕФР-А (p=-0,0015896, p=0,02), генотип

GC+CC ($p=1,72$, $p=0,011$), рівень тропоніну I ($p=-0,013$, $p=0,023$) та ускладнений перебіг гострого періоду ІМ ($p=2,23$, $p=0,001$)-предиктори несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження ($p<0,0001$). Пороговий рівень ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл, (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % довірчий інтервал 0,534-0,719; $p=0,0472$). Концентрація нижче зазначеного рівня з чутливістю 72% та специфічністю 58% прогнозує несприятливий перебіг протягом 12 місяців. Проведено мультіваріативний логістичний аналіз впливу факторів виникнення кінцевих точок протягом 12 місяців після ГІМеСТ. Несприятливий перебіг хвороби залежить від рівня ВЕФР-А ($p=-0,0016$; $p=0,035$), ХсЛПНЩ ($p=-1,62064$; $p=0,034$) та наявності ускладнень в гострий період хвороби ($p=1,89998$; $p=0,023$). Розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після ГІМеСТ. Про достатню ефективність даної моделі свідчить форма ROC-кривої і площа під нею 0,75 ($p=0,0001$), чутливість якої - 80% і специфічність - 67,8 %. Пацієнти кожної підгрупи отримували 2 варіанти подвійної антитромбоцитарної терапії: ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день та клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічі на добу на тлі базисного лікування. У носіїв алелю С (GC+CC), що приймали клопідогрель, достовірно нижча концентрація ВЕФР-А 115,02 [63,84-422,72] нг/мл, ніж у пацієнтів, що приймали тикагрелор 241,36 [156,84-440,82] нг/мл ($p=0,044$). У пацієнтів з GG-генотипом, які приймали тикагрелор, відбулося достовірне зниження НТ-проМНУП та краща толерантність до фізичного навантаження ($p=0,059$). У пацієнтів з GG-генотипом, які отримували тикагрелор, кількість несприятливих подій склала 4 (10,8%), а у тих, що приймали клопідогрель - 5 (15,2%), не мало достовірних відмінностей ($p=0,588$). У носіїв алелю С (GC+CC), які отримували тикагрелор, було зафіксовано 6 (15,4%) кінцевих точок, з яких 4 випадки (10,5%) повторних госпіталізацій та 2 смертельних випадки (5,26%). У підгрупі, які отримували клопідогрель, кількість несприятливих подій склала 14 (51,8%) ($p=0,005$): 9 (33,3%) госпіталізацій з приводу СН, 1 (3,7 %) повторний ІМ та 4 (14,7%) випадки смертей. Мультіваріативний регресійний логістичний аналіз показав, що наявність генотипу G634C+G634CC гена ВЕФР-А ($p=0,0465$), знижена фракція викиду ЛШ ($<50,60\%$) ($p=0,0096$) та призначення клопідогреля в таких пацієнтів ($p=0,044$) є предикторами несприятливого перебігу хвороби. На основі генетичних особливостей виділена група високого ризику несприятливого перебігу хвороби, що потребує більш інтенсивного антиагрегантного лікування. Наукова новизна дисертаційної роботи: вивчена розповсюдженість поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеСТ, встановлено асоціацію між рівнем ВЕФР-А та носіями поліморфних генотипів. Досліджено, що носії алелю С (GC+CC) є групою високого ризику. Концентрація ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл є предиктором несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження. Носії генотипу GC+CC гена ВЕФР-А в поєднанні зі зниженою концентрацією є групою ризику в післяінфарктному періоді відносно досягнення кінцевих точок. Отримано нові дані, які дозволяють оптимізувати антиагрегантну терапію у хворих ГІМеСТ. Встановлено, що хворим, які є носіями генотипу GC+CC, призначення тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем в рамках стандартної терапії ефективно покращує перебіг післяінфарктного періоду. Практична значимість результатів полягає в тому, що для підвищення точності прогнозування та попередження несприятливих подій у пацієнтів з ГІМеСТ доцільно використовувати розроблену модель з визначенням рівня ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та наявності ускладнень в гострий період захворювання. Для визначання найбільш уразливих пацієнтів з ГІМеСТ рекомендовано визначати генотип поліморфного локусу G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А. Групу дуже високого ризику становлять носії С алелю (GC+CC). Хворим на з генотипом GC+CC гена ВЕФР-А при проведенні подвійної антитромбоцитарної терапії доцільно віддавати перевагу призначенню тикагрелору 90 мг 2 рази на добу, при генотипі GG призначення тикагрелору чи клопідогрелю є однаково ефективним, що має важливе соціально-економічне значення.

2. 135 patients with STEMI, 109 (80.7%) men and 26 (19.3%) women, mean age (59.21±8.92) years were examined. The control group consisted of 30 healthy individuals. The level of VEGF-A in the main group - 247.94 [107,22-486,50] pg/ml, in the control - 80,76 [56,20-149,51] pg/ml, ($p=0,011$). 2 groups were created: GG-genotype (n=70) and GC+CC-genotype (n=65). The level of VEGF-A was significantly higher GG carriers -314.01 [159,94-627,66] pg/ml compared with GC+CC 221,28 [77,58-440,82] pg/ml, ($p=0,045$). In the GC+CC genotype was a significantly higher incidence of the combined endpoint ($p=0,020$), also there was an increase in EDV LV ($p=0,044$), ESV LV

($p=0.039$) compared with GG carriers. A logistic analysis showed that the level of VEGF-A ($\eta=0.0015896$, $p=0.02$), the genotype GC+CC ($\eta=1.72$, $p=0.011$), the level of troponin I ($\eta=-0.013$, $p=0.023$) and complicated course of the acute period of MI ($\eta=2.23$, $p=0.001$) were predictors of adverse course during 12 months follow-up ($p<0.0001$). The threshold level of VEGF-A ≤ 255.72 pg/ml was established (AUC-0.630; 95% confidence interval 0.534-0.719; $p=0.0472$). The concentration of the biomarker below this level with a sensitivity of 72% and a specificity of 58% predicts an adverse course within 12 months. A multivariate logistic analysis of the influence of endpoint factors was found that the unfavorable course of the disease depends on the level of VEGF-A ($\eta=-0.0016$; $p=0.035$), LDL-C ($\eta=-1.62064$; $p=0.034$) and the complications in the acute period of the disease ($\eta=1$, 89998; $p=0.023$). A model for predicting the development of adverse events after STEMI for 12 months has been developed. The sufficient efficiency of this model is evidenced by the shape of the ROC-curve and the AUC-0.75 ($p=0.0001$), with the sensitivity 80% and the specificity 67.8%. Patients in each subgroup received 2 variants of dual antiplatelet therapy: acetylsalicylic acid 100 mg once daily and clopidogrel 75 mg once daily or ticagrelor 90 mg twice daily. Carriers of the C allele (GC+CC) receiving clopidogrel had a significantly lower concentration of VEGF-A 115.02 [63,84-422,72] ng/ml than patients receiving ticagrelor 241,36 [156,84 -440.82] ng/ml ($p=0.044$). Patients with GG genotype taking ticagrelor had a significant reduction in NT-proBNP and better exercise tolerance ($p=0.059$). The GG genotype under ticagrelor, the number of adverse events was 4 (10.8%), and in those who received clopidogrel - 5 (15.2%), with no significant differences ($p=0.588$). In carriers of the C allele (GC+CC) who received ticagrelor 6 (15.4%) endpoints were recorded, of which 4 cases (10.5%) - rehospitalizations and 2 deaths (5.26%). In the subgroup of patients receiving clopidogrel, the number of adverse events was 14 (51.8%) ($p=0.005$): 9 (33.3%) hospitalizations for heart failure, 1 (3.7%) recurrent MI and 4 (7%) deaths from all causes. Multivariate regression logistic analysis showed that the genotype GC+CC gene VEGF-A ($p=0,0465$), reduced LV ejection fraction ($<50,60\%$) ($p=0,0096$) and the clopidogrel treatment ($p=0.044$) in patients are predictors of adverse disease. The scientific novelty of the dissertation is that the prevalence of the G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with STEMI has been studied, the association between the VEGF-A levels and carriers of polymorphic genotypes has been established. It is shown that patients with the GG genotype have a significantly higher concentration of the biomarker in the acute period of the disease compared with GC+CC. It was studied that carriers of the C allele (GC+CC) are a high-risk group and have significantly higher endpoints during the year of observation. Scientific data on the prognostic role of VEGF-A for the postinfarction period have been expanded. The concentration of VEGF-A $\leq 255,72$ pg/ml is a predictor of adverse events during 12 months of follow-up. The GC+CC genotype of the VEGF-A gene in combination with a reduced concentration are a risk group for reaching endpoints. In patients of GC+CC genotype, the appointment of ticagrelor as an alternative to clopidogrel effectively improves the course of the post-infarction period. The practical significance of the obtained results is that it is advisable to use the suggested model with determination of VEGF-A levels, LDL-C and the complications in the acute period to improve the accuracy of prediction and prevention of adverse events in patients with STEMI. To identify the high-risk patients with STEMI it is recommended to determine the genotype of the G634C polymorphic of the VEGF-A gene. Very high risk groups are carriers of the C allele (GC+CC). When performing dual antiplatelet therapy, it is advisable to prefer ticagrelor 90 mg twice daily to reduce the incidence of cardiovascular complications after STEMI in patients with the GC+CC genotype whereas for the GG genotype the administration of ticagrelor or clopidogrel is equally effective, and this is of high socio-economic importance.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:

Підсумки дослідження:

Публікації:

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Копиця Микола Павлович

2. Kopytsya Nikolay

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кравчун Павло Григорович

2. Kravchun Pavlo Hryhorovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.11

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Катеренчук Іван Петрович
2. Katerenchuk Ivan Petrovych

Кваліфікація: д.мед.н., 14.01.02**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ісаєва Ганна Сергіївна
2. Isayeva Ganna Serhiivna.

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.11**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Коваль Сергій Миколайович
2. Koval Serhii Mykolaiovych

Кваліфікація: д. мед. н., 14.01.11**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:**

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

VIII. Заключні відомості

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
голови ради**

Рудик Юрій Степанович

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові
головуючого на засіданні**

Рудик Юрій Степанович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**



Юрченко Т.А.